

# 学位論文の要旨

## Immunological efficacy of glypican-3 peptide vaccine in patients with advanced hepatocellular carcinoma

(進行肝細胞がんに対する glypican-3 ペプチドワクチン療法の免疫学的効果)

Nobuhiro Tsuchiya

土屋 伸広

Department of Gastroenterological Surgery

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学大学院医学研究科 消化器・腫瘍外科学

( Doctoral Supervisor : Itaru Endo, Professor )

( 指導教員 : 遠藤 格 教授 )

## 学位論文の要旨

### Immunological efficacy of glypican-3 peptide vaccine in patients with advanced hepatocellular carcinoma.

Tsuchiya, N., Yoshikawa, T., Fujinami, N., Saito, K., Mizuno, S., Sawada, Y., Endo I.,  
and Nakatsura, T.

Oncoimmunology, 6(10), e1346764, 2017.

【背景・目的】 これまで報告された肝細胞癌に対するペプチドワクチン療法はある一定の効果を示すものの、その効果は未だ満足いくものではなく、抗腫瘍効果の増強には更なるペプチドワクチン療法の詳細なメカニズムについて知る必要がある(Sawada Y et al. 2012; Sawada Y et al. 2016). 本研究は、ペプチドワクチン療法の免疫学的応答、治療応答などの詳細なメカニズムについて知見を深め、ペプチドワクチン療法の抗腫瘍効果の増強、更にはここから得られた source を新たな免疫療法の開発につなげることを目的とする。

【対象及び方法】 対象は GPC3 ペプチドワクチン臨床試験においてペプチドワクチンを投与された進行肝細胞癌患者 11 例。GPC3 ペプチドワクチン(3.0 mg)を 2 週間ごとに投与した。免疫学的有効性の評価の指標として、末梢血単核球(PBMC)を使用し、ex vivo IFN- $\gamma$  ELISPOT assay を行い、GPC3 ペプチド特異的 CTL の誘導をモニタリングした。ワクチン 6 回投与後に肝腫瘍生検を行い、生検組織を分散処理後、抗体染色し、CD3, CD8, GPC3-Dextramer 陽性細胞をフローサイトメーターにて検出した。臨床効果は、3 回目のワクチン終了 1 ヶ月後に画像診断を行い、RECIST ガイドラインに従った。全生存期間(OS)，安全性について検討した。また血中 GPC3, AFP, PIVKA-II のモニタリングを行った。

【結果】 GPC3 由来ペプチドワクチンにより GPC3 ペプチド特異的 CTL を誘導され、これらの CTL が腫瘍に浸潤することを実証した。ワクチン接種後の腫瘍からの HLA-A \* 24 : 02 拘束性 GPC3 ペプチド特異的 CTL クローンを樹立し、同じ TCR レパトアを持つ CTL が PBMC に存在することを確認した。PS1 と Child-Pugh クラス B の 2 例を除いた 9 例による OS 中央値では、GPC3 ペプチド特異的 CTL 活性 50 以上群は 20.4 ヶ月、50 未満群は 4.3 ヶ月と有意な差を認めた(p=0.011)。GPC3 はフォローアップ中に 11 例中 9 例に一過性の減少が認められた。GPC3 ペプチドワクチン療法の忍容性は優れていた。

【考察】 ワクチン投与後のがん部組織中に、GPC3 ペプチド特異的 CTL が浸潤していることを確認できた。また腫瘍と PBMC から CTL クローンを樹立し、ここから得られた TCR を用い、TCR 遺伝子導入した T 細胞(TCR-T)療法の開発に現在取り組んでいる。

#### 引用文献

Sawada Y, Yoshikawa T, Nobuoka D, Shirakawa H, Kuronuma T, Motomura Y, Mizuno S, Ishii H, Nakachi K, Konishi M, Nakagohri T, Takahashi S, Gotohda N, Takayama T, Yamao K, Uesaka K, Furuse J, Kinoshita T, and Nakatsura T. Phase I trial of glypican-3-derived peptide vaccine for advanced hepatocellular carcinoma showed immunological evidence and potential for improving overall survival. Clin. Cancer Res. 18(13), 3686-3696, 2012

Sawada, Y., Yoshikawa, T., Ofuji, K., Yoshimura, M., Tsuchiya, N., Takahashi, M., Nobuoka, D., Gotohda, N., Takahashi, S., Kato, Y., Konishi, M., Kinoshita, T., Ikeda, M., Nakachi, K., Yamazaki, N., Mizuno, S., Takayama, T., Yamao, K., Uesaka, K., Furuse, J., Endo, I. and Nakatsura, T. Phase II study of the GPC3-derived peptide vaccine as an adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma patients, Oncoimmunology, 5(5), e1129483, 2016

## 論文目録

### I 主論文

1. Tsuchiya, N., Yoshikawa, T., Fujinami, N., Saito, K., Mizuno, S., Sawada, Y., Endo I., and Nakatsura, T. (2017), Immunological efficacy of glypican-3 peptide vaccine in patients with advanced hepatocellular carcinoma, *Oncoimmunology*, 6(10), e1346764, 2017.

### II 副論文

1. Tsuchiya, N., Sawada, Y., Endo, I., Uemura, Y. and Nakatsura, T. Potentiality of immunotherapy against hepatocellular carcinoma, *World J Gastroenterol*, 21, 10314-10326, 2015.
2. Tsuchiya, N., Sawada, Y., Endo, I., Saito, K., Uemura, Y. and Nakatsura, T. Biomarkers for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma, *World J Gastroenterol*, 21, 10573-10583, 2015.

### III 参考論文なし